

Schema 2. Synthese von  $(S,S)$ -(-)-5. a) Siehe Lit. [17]; b)  $NaBH_4$  (1.0 Äquiv.), MeOH, 0°C, 45 min, 95%; c)  $I_2$  (1.5 Äquiv.),  $PPh_3$  (1.6 Äquiv.), Imidazol (2.0 Äquiv.), THF, 23°C, 1.5 h, 94%; d)  $NaNO_2$  (2.0 Äquiv.), DMF, 23°C, 30 min, 55%; e)  $(S)$ -(-)-8 (1.1 Äquiv.), DMAP, (4.0 Äquiv.),  $CH_2Cl_2$ , 23°C, 8 d, 91%; f)  $Ac_2O$  (1.5 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), THF, 23°C, 2 h, 96%; g)  $BnO_2CCH_2NC$  14 (1.3 Äquiv.), DBU (2.5 Äquiv.), THF, 0–23°C, 5 h, 57%. – DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Zunächst wird **12** mit  $Ac_2O$  in THF nahezu quantitativ (96%) in das entsprechende Essigsäurederivat **13** überführt. Schließlich erhält man durch Kondensation des Diastereomerengemisches der  $\alpha$ -Acetoxynitroverbindung **13** und Isocyanessigsäurebenzylester **14**<sup>[15, 16]</sup> in Gegenwart von DBU in THF bei 0°C → Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel das Schlüsselintermediat  $(S,S)$ -(-)-5 in 57% Ausbeute ( $[\alpha]_D^{25} = -14.9$  ( $c = 1.37$  in MeOH)).

Der nächste Schritt der Synthese von (+)-4 umfaßte die Einführung der Lysinseitenkette am Pyrrol-Stickstoffatom in  $(S,S)$ -(-)-5 über eine Alkylierung mit **6**. Das Alkylidiod  $(S)$ -(-)-6 wird aus dem Aldehyd  $(S)$ -(-)-8 in drei Stufen hergestellt (Schema 3). Zuerst wird  $(S)$ -(-)-8 in einer Wit-

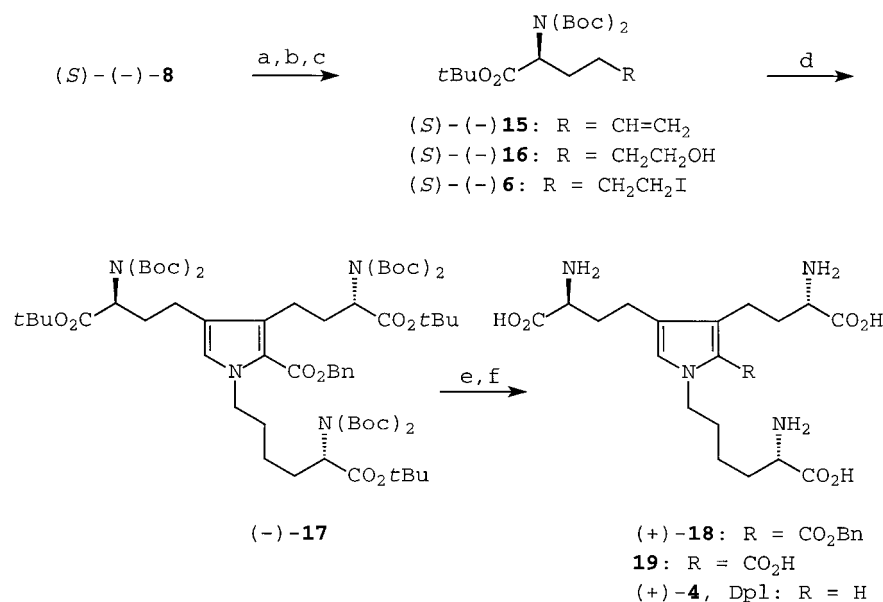
tig-Reaktion<sup>[17]</sup> um eine Methylengruppe verlängert; es entsteht das entsprechende Olefin  $(S)$ -(-)-15, das durch Hydroborierung in hervorragender Ausbeute in den Alkohol  $(S)$ -(-)-16 überführt wird. Die Hydroxygruppe von  $(S)$ -(-)-16 wird dann mit  $I_2$ ,  $PPh_3$  und Imidazol in THF in 92% Ausbeute in das gewünschte Iodid  $(S)$ -(-)-6 umgewandelt. Die Behandlung von  $(S,S)$ -(-)-5 mit 1.0 Äquivalenten  $tBuOK$  in THF und die anschließende Reaktion mit 2.0 Äquivalenten  $(S)$ -(-)-6 in Gegenwart von [18]Krone-6<sup>[21]</sup> bei Raumtemperatur liefert nach Säulenchromatographie an Kieselgel das N-alkylierte Pyrroliderivat (-)-17 in 42% Ausbeute.<sup>[22]</sup> (-)-17 ist an den Positionen 1, 3 und 4 des Pyrrolrings mit den erforderlichen Aminosäuren substituiert. Zur Synthese von (+)-Dpl 4 ist dann nur noch die Abspaltung der Schutzgruppen und die Entfernung der Benzyloxycarbo-

nylgruppe in Position 2 des Pyrrolrings erforderlich. Dazu wird (-)-17 zunächst mit Trifluoressigsäure und Wasser umgesetzt<sup>[9a]</sup> und das dabei erhaltene Gemisch durch präparative Reversed-phase(RP)-HPLC gereinigt; man erhält (+)-18 in 79% Ausbeute. Durch Hydrierung über 10% Pd/C in MeOH wird die Benzylgruppe von (+)-18 entfernt; die dabei entstandene Carbonsäure **19** wird ohne weitere Reinigung direkt mit Trifluoressigsäure decarboxyliert.<sup>[23]</sup> Nach Einengen des Reaktionsgemisches, Reinigung durch präparative RP-HPLC und Lyophilisierung erhält man **4**<sup>[24]</sup> in 39% Ausbeute als blaßrosa Pulver ( $[\alpha]_D^{25} = +20.6$  ( $c = 0.17$  in  $H_2O$ )).

Wir haben eine allgemein anwendbare, konvergente Totalsynthese von (+)-Desoxypyrrololin (Dpl) **4**, einer Quervernetzung in Kollagen, entwickelt, bei der ein käufliches chirales Edukt (**7**) eingesetzt wird. Die Methode wird momentan auf die Synthese von Pyrrololin **2** sowie verschiedene immunologisch wichtige Verbindungen (Immungene, Antikörper und Sonden) übertragen, die für die Entwicklung von Assays zur Diagnose und Behandlung von Knochenkrankheiten benötigt werden.

Eingegangen am 18. Mai 1999 [Z13433]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.*  
**1999**, 38, 3537–3539

**Stichwörter:** Kollagen • Naturstoffe • Osteoporose • Pyrrololine • Totalsynthesen



Schema 3. Synthese von (+)-4. a)  $MePPh_3Br$  (2.0 Äquiv.),  $nBuLi$  (2.0 Äquiv.), THF, 0°C, 45 min, 61%; b)  $B_2H_6 \cdot THF$  (1.3 Äquiv.), THF, 0–23°C, 17 h, 87%; c)  $I_2$  (1.5 Äquiv.),  $PPh_3$  (1.6 Äquiv.), Imidazol (2.0 Äquiv.), THF, 23°C, 1 h, 92%; d)  $(S,S)$ -(-)-5,  $tBuOK$  (1.0 Äquiv.), [18]Krone-6 (0.1 Äquiv.), THF, 23°C, 7 h, 42%; e) TFA/Wasser (95:5), 23°C, 2 h, 79%; f) 10% Pd/C,  $H_2$ , MeOH, 23°C, 1 h, dann TFA, 23°C, 15 min, 39%. – TFA = Trifluoressigsäure.

[1] a) M. Sato, T. A. Grese, J. A. Dodge, H. U. Bryant, C. H. Turner, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1–24; b) M. Zaidi, M. Pazianas in *Therapy of Osteoporosis* (Hrsg.: T. Dyon), Dervent Information, London, **1995**; c) *Principles of Bone Biology* (Hrsg.: J. P.

- Bilezikian, L. G. Raisz, G. Rodan), Academic Press, New York, **1996**; d) P. Da Silva Jardaine, D. Thomson, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 211–220; e) J. G. Gums, *US Pharmacist* **1996**, (September), 85–96; f) D. R. Eyre, M. A. Paz, P. M. Gallop, *Annu. Rev. Biochem.* **1984**, *53*, 717–749.
- [2] a) A. M. Parfitt, M. K. Drezner, F. H. Glorieux, J. A. Kanis, H. Malluche, P. J. Meunier, S. M. Ott, R. R. Rocker, *J. Bone Miner. Res.* **1987**, *2*, 595–610; b) S. Hagiwara, S.-O. Yang, C. C. Gluer, E. Bendavid, H. K. Genant, *Osteoporosis* **1994**, *20*, 651–669; c) G. M. Blake, I. Fogelman in Lit. [1c], S. 1313–1332; d) H. K. Genant, T. F. Lang, K. Engelke, T. Fuerst, C.-C. Gluer, S. Majumdar, M. Jergas, *Calcif. Tissue Int.* **1996**, *59*, Suppl. 1, S10–S15.
- [3] a) L. Knott, A. J. Baily, *Bone* **1998**, *22*, 181–187; b) I. T. James, A. J. Walne, D. Perrett, *Ann. Clin. Biochem.* **1996**, *33*, 397–420; c) M. J. Seibel, H. A. P. Pols in Lit. [1c], S. 1293–1311; d) D. R. Eyre in Lit. [1c], S. 143–153; e) W. Withhold, *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1996**, *34*, 785–799.
- [4] L. G. Raisz, *Nature* **1963**, *197*, 1015–1016; b) R. J. Murrills in Lit. [1c], S. 1239–1251.
- [5] a) P. H. Weiss, L. Klein, *J. Clin. Invest.* **1969**, *48*, 1–10; b) M. L. Efron, E. M. Bixby, C. V. Pyles, *New Engl. J. Med.* **1965**, *272*, 1299–1309; c) J. P. Segrest, *Methods Enzymol.* **1982**, *82*, 398–410; d) S. Lippincott, R. W. Chesney, A. Friedman, R. Pityer, H. Barden, R. B. Mazess, *Bone* **1989**, *10*, 265–268.
- [6] Zur Isolierung von Pyd **1** siehe: D. Fujimoto, T. Moriguchi, T. Ishida, H. Hayashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, *84*, 52–57.
- [7] Zur Isolierung von Dpd **3** siehe: T. Ogawa, T. Ono, M. Tsuda, Y. Kawanishi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *107*, 1252–1257.
- [8] a) D. R. Eyre, H. Oguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *92*, 403–410; b) Z. Gunja-Smith, R. J. Boucek, *Biochem. J.* **1981**, *197*, 759–762; c) S. P. Robins, *Biochem. J.* **1983**, *215*, 167–173.
- [9] Zur Synthese von Pyridinium-Quervernetzungen siehe: a) M. Adamczyk, D. D. Johnson, R. E. Reddy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 63–88; b) R. Waelchli, C. Beerli, H. Meigel, L. Revesz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2831–2836.
- [10] a) S. P. Robins, *Biochem. J.* **1982**, *207*, 617–620; b) S. P. Robins, H. Woitge, R. Hesley, J. Ju, S. Seyedin, M. J. Seibel, *J. Bone Miner. Res.* **1994**, *9*, 1643–1649; c) U. M. Casserly, A. O'Rourke, M. J. Power, P. F. Fottrell, *Anal. Biochem.* **1996**, *242*, 255–260; d) B. Gomez, Jr., S. Ardakani, B. J. Evans, L. D. Merrell, D. K. Jenkins, V. T. Kung, *Clin. Chem.* **1996**, *42*, 1168–1175; e) T. G. Rosano, R. T. Peaston, H. G. Bone, H. W. Woitge, R. M. Francis, M. J. Seibel, *Clin. Chem.* **1998**, *44*, 2126–2132; f) H. Engler, D. Koeberle, B. Thuerlimann, H.-J. Senn, W. F. Riesen, *Clin. Chem. Lab. Med.* **1998**, *36*, 879–885.
- [11] a) J. E. Scott, E. W. Hughes, A. A. Shuttleworth, *Biosci. Rep.* **1981**, *1*, 611–618; b) J. E. Scott, R. Qian, W. Henkel, R. W. Glanville, *Biochem. J.* **1983**, *209*, 263–264; c) P. D. Kemp, J. E. Scott, *Biochem. J.* **1988**, *252*, 387–393.
- [12] Die Namen für die Pyrrol-Quervernetzungen Pyrrololin (Pyl) **2** und Desoxypyrrololin (Dpl) **4** wurden in Analogie zu den Pyridinium-Quervernetzungen Pyridinolin (Pyd) **1** und Desoxypyridinolin (Dpd) **3** gewählt.
- [13] a) W. Henkel, R. W. Glanville, D. Greifendorf, *Eur. J. Biochem.* **1987**, *165*, 427–436; b) D. J. Horgan, N. L. King, L. B. Kurth, R. Kuypers, *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, *281*, 21–26; c) R. Kuypers, M. Tyler, L. B. Kurth, I. D. Jenkins, D. J. Horgan, *Biochem. J.* **1992**, *283*, 129–136; d) R. Kuypers, M. Tyler, L. B. Kurth, I. D. Jenkins, D. J. Horgan, *Meat Sci.* **1994**, *37*, 67–89; e) J. Risteli, H. Eriksen, L. Risteli, J. P. Mansell, A. J. Bailey, *J. Bone Miner. Res.* **1994**, *9*, Suppl. 1, A186; f) A. A. Hanson, D. R. Eyre, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 26508–26516.
- [14] G. A. Kleter, J. J. M. Damen, J. J. Kettenes-van den Bosch, R. A. Bank, J. M. te Koppele, J. R. Veraart, J. M. ten Cate, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1381*, 179–190.
- [15] a) D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587–7598; b) T. D. Lash, J. R. Bellettini, J. A. Bastian, K. B. Couch, *Synthesis* **1994**, 170–172.
- [16] a) M. Adamczyk, R. E. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2325–2326; b) M. Adamczyk, J. R. Fishpau, K. J. Heuser, J. M. Ramp, R. E. Reddy, M. Wong, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3093–3112.
- [17] M. Adamczyk, D. D. Johnson, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 775–781.
- [18] Für alle neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, MS) und Chromatographie-Daten erhalten.
- [19] A. J. Blake, E. C. Boyd, R. O. Gould, R. M. Paton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2841–2847.
- [20] a) L. Henry, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, *13*, 999; b) L. Henry, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1885**, *120*, 1265.
- [21] a) S. P. Tennis, J. W. Raggon, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 819–827; b) G. Stefancich, M. Artico, R. Silvestri, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1005–1007.
- [22] (–)-**17**:  $R_f = 0.42$  (Kieselgel, EtOAc/Hexan 2:8);  $[\alpha]_D^{25} = -6.8$  ( $c = 2.0$  in MeOH); analytische RP-HPLC (Waters, RCM,  $\mu$ Bondapak-C18-Säule 10  $\mu$ m, 8  $\times$  100 mm; MeCN/0.1proz. wäfr. Trifluoressigsäure (95:5), 2.0 mL min<sup>-1</sup>, Detektion bei 215 nm);  $R_t = 8.7$  min (97%); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C, TMS):  $\delta = 7.43$ –7.26 (m, 5H, Ar-H), 6.58 (s, 1H, Pyrrol-H), 5.26 (q, 2H,  $J = 48.3$ , 12.3 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.72–4.61 (m, 3H, 3  $\times$  N-CH-CO<sub>2</sub>tBu), 4.11 (t, 2H,  $J = 8.1$  Hz, Pyrrol-N-CH<sub>2</sub>), 2.82–2.60 (m, 2H), 2.44–1.24 (m, 12H), 1.49 (s, 18H), 1.48 (s, 18H), 1.47 (s, 18H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C, TMS):  $\delta = 169.8$ , 169.7, 169.6, 161.0, 152.5, 152.4, 136.6, 132.2, 128.5, 127.9, 126.5, 121.4, 118.2, 82.7, 82.5, 82.4, 81.1, 81.0, 77.2, 65.3, 59.3, 58.8, 58.3, 49.7, 31.7, 31.1, 29.2, 29.1, 28.0, 27.9, 23.8, 23.1, 21.3; ESI-MS:  $m/z$  (%): 1319 (100)  $[M+NH_4]^+$ ; HR-MS (FAB): ber. für C<sub>68</sub>H<sub>109</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>: 1323.7427  $[M+Na]^+$ , gef.: 1323.7449.
- [23] A. G. H. Wee, E. Bunnenberg, C. Djerassi, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 383–390.
- [24] (+)-Dpl **4**:  $[\alpha]_D^{20} = +20.6$  ( $c = 0.17$  in H<sub>2</sub>O); analytische RP-HPLC (Waters, RCM,  $\mu$ Bondapak-C18-Säule 10  $\mu$ m, 8  $\times$  100 mm; MeCN/0.1proz. wäfr. Trifluoressigsäure (4:96), 2.0 mL min<sup>-1</sup>, Detektion bei 215 nm);  $R_t = 5.54$  min (96%); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 23 °C, TMS):  $\delta = 6.51$  (s, 2H, Pyrrol-H), 3.92–3.78 (m, 5H, 3  $\times$  N-CH-CO<sub>2</sub>H und Pyrrol-N-CH<sub>2</sub>), 2.64–2.52 (m, 4H), 2.20–1.98 (m, 4H), 1.94–1.82 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O (0.5 mL)/MeCN (2.0  $\mu$ L), 23 °C):  $\delta = 173.7$ , 120.0, 119.7 (CN), 54.1, 54.0, 49.0, 31.6, 30.8, 30.1, 22.1, 20.7, 1.5 (CH<sub>3</sub>); ESI-MS:  $m/z$  (%): 399 (100)  $[M+H]^+$ ; HR-MS (FAB): ber. für C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 399.2244  $[M+H]^+$ , gef.: 399.2253.

## Asymmetrische Totalsynthese von Fluvirucin A<sub>1</sub>\*\*

Young-Ger Suh,\* Soon-Ai Kim, Jae-Kyung Jung, Dong-Yun Shin, Kyung-Hoon Min, Bon-Am Koo und Hwa-Soon Kim

Die Fluvirucine, eine Klasse von Makrolactam-Antibiotika, die von *Actinomyces*-Arten produziert werden, haben wegen ihrer interessanten Strukturen und vielversprechenden biologischen Eigenschaften Aufmerksamkeit erregt.<sup>[1]</sup> Fluviru-

[\*] Prof. Y.-G. Suh, S.-A. Kim, J.-K. Jung, D.-Y. Shin, K.-H. Min, B.-A. Koo, H.-S. Kim  
College of Pharmacy  
Seoul National University  
San 56–1, Shinrim-Dong, Kwanak-Gu, Seoul 151–742 (Südkorea)  
Fax: (+82)02-880-7875  
E-mail: ygsuh@plaza.snu.ac.kr

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das Basic Science Research Institute Program des koreanischen Bildungsministeriums (BSRI-97-3417) und vom Research Center for New Drug Development an der Seoul National University unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.